VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences
Journal homepage: https://js.vnu.edu.vn/MPS

Original Article

Status of Lymph Node Micrometastasis Via Immunohistochemical Staining and Related Factors in Gastric Cancer Undergoing Curative Surgery

Nguyen Thi Vuong[1,2,*], Nguyen Dinh Dat[1], Pham Van Thang[1]

[1]*Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

[2]*Oncology Center, Hanoi Medical University Hospital, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam.*

Received 30 May 2024
Revised 18 July 2024; Accepted 19 August 2024

Abstract: Aim: To describe the status of lymph node micrometastasis using immunohistochemistry in gastric cancer patients who underwent curative surgery and were determined to have no lymph node metastasis based on conventional HE staining. Methods: A retrospective descriptive study. Study Subjects: The subjects include gastric cancer patients who underwent curative surgery and were confirmed as N0 based on routine pathology from May 2022 to May 2024 at Hanoi Medical University Hospital. Results: The rate of lymph node micrometastasis was identified in 9 out of 44 patients (20.5%). Patients with poorly differentiated histological types, lymphovascular, and perineural invasion had a statistically significant higher rate of lymph node micrometastasis compared to the other group ($p = 0.012 < 0.05$). Conclusion: The rate of lymph node micrometastasis in the study was 20.5%, and patients with poorly differentiated histological types, vascular, and neural invasion had a significantly higher rate of lymph node micrometastasis compared to the other group.

Keywords: Lymph node micrometastasis, Gastric cancer, CK staining on immunohistochemistry, risk factors.

* Corresponding author.
E-mail address: nguyenthivuong@hmu.edu.vn

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4637

Nghiên cứu tình trạng vi di căn hạch trên nhuộm hóa mô miễn dịch và một số yếu tố liên quan của ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt căn

Nguyễn Thị Vượng[1,2,*], Nguyễn Đình Đạt[1], Phạm Văn Thắng[1]

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam*

[2]*Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 30 tháng 5 năm 2024
Chỉnh sửa ngày 18 tháng 7 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 19 tháng 8 năm 2024

Tóm tắt: Mục tiêu nghiên cứu: mô tả tình trạng vi di căn hạch trên hóa mô miễn dịch của ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt căn và chưa phát hiện di căn hạch trên nhuộm HE thông thường. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu. Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân ung thư dạ dày đã được phẫu thuật triệt căn và xác định N0 trên giải phẫu bệnh thường quy từ tháng 5/2022 đến tháng 5/2024 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Kết quả: tỷ lệ vi di căn hạch được xác định trên 9 trong tổng số 44 bệnh nhân (chiếm 20,5%). Các bệnh nhân có thể mô bệnh học kém biệt hóa, xâm nhập bạch huyết và thần kinh có tình trạng vi di căn hạch cao hơn ở nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê (p=0,012). Kết luận: tỷ lệ vi di căn hạch trong nghiên cứu là 20,5% và bệnh nhân có yếu tố thể mô bệnh học kém biệt hóa, xâm nhập mạch và thần kinh có tỷ lệ vi di căn hạch cao hơn ở nhóm còn lại.

Từ khóa: Vi di căn hạch, Ung thư dạ dày, Nhuộm CK trên hóa mô miễn dịch, các yếu tố nguy cơ.

1. Mở đầu

Ung thư dạ dày là một trong những khối u ác tính phổ biến nhất trên đường tiêu hóa, đứng thứ ba về nguyên nhân gây tử vong do các bệnh ung thư trên toàn thế giới. Theo Globocan 2020, tại Việt Nam, ung thư dạ dày đứng hàng thứ tư về tỷ lệ mắc trong các bệnh ung thư thường gặp.

Hạch bạch huyết là con đường di căn chính trong ung thư dạ dày, vì vậy đánh giá tình trạng di căn hạch là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong đánh giá giai đoạn của ung thư dạ dày có mối liên quan đến thời gian sống còn toàn bộ sau phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày [1, 2]. Tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy mặc dù bệnh nhân đã được phẫu thuật triệt căn và đánh giá sau mổ không có di căn hạch nhưng vẫn ghi nhận tình trạng tái phát [3, 4]. Điều này gợi ý rằng vi di căn hạch đã bị bỏ sót bởi phương pháp nhuộm HE thường quy. Những tiến bộ gần đây trong kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) và sinh học phân tử như phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (RT-PCR) đã làm tăng tỷ lệ phát hiện được những trường hợp vi di căn hạch mà đã bị bỏ sót bởi việc nhuộm HE thường quy. Vi di căn hạch được định nghĩa là tình trạng các tế bào u ác tính lắng đọng vi thể có đường kính nhỏ hơn 2 mm và được chẩn đoán bằng hóa mô miễn dịch hoặc phản ứng polymerase phiên mã ngược (RT-PCR). Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng hóa mô miễn dịch để phát hiện tình trạng vi di căn hạch ở những trường hợp có kết quả N0 trên kết quả mô bệnh học thường quy. Dấu ấn chúng tôi sử dụng là cytokeratin (CK) là một nhóm các

* Tác giả liên hệ.
Địa chỉ email: nguyenthivuong@hmu.edu.vn

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4637

protein hiện diện trong tế bào biểu mô, thường sử dụng để phát hiện tế bào biểu mô trong các mẫu mô bao gồm tế bào di căn hạch.

Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ vi di căn hạch trong ung thư dạ dày dao động từ 11% đến 41% theo từng nghiên cứu [5]. Ngoài ra các nghiên cứu cho thấy một số yếu tố nguy cơ có liên quan đến tình trạng vi di căn hạch trong ung thư dạ dày như: mức độ xâm lấn, kích thước khối u, thể mô bệnh học, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết, thần kinh. Tuy nhiên ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá về tình trạng vi di căn hạch và các yếu tố liên quan trong ung thư dạ dày. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: Nghiên cứu tình trạng vi di căn hạch trên nhuộm hóa mô miễn dịch và một số yếu tố liên quan trong ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng gồm 44 bệnh nhân ung thư dạ dày sau phẫu thuật triệt căn, được đánh giá giai đoạn pT1-4N0M0 từ tháng 5 năm 2022 đến tháng 5 năm 2024.
- Phương pháp nghiên cứu: mô tả hồi cứu.
- Cỡ mẫu: thuận tiện.
- Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 22.0.

3. Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

		Tổng số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	25	56,8
	Nữ	19	43,2
Nhóm tuổi	<40 tuổi	1	2,3
	40 - 59 tuổi	21	47,7
	≥60 tuổi	22	50
Tuổi trung bình	61,07±10,18	44	100

Bảng 2. Độ xâm lấn khối u và số lượng hạch vét sau phẫu thuật

Độ xâm lấn sau mổ	Tổng số (n)	Tỷ lệ (%)	Số hạch vét được
pT1a	7	15,9	23,4 ± 6,4
pT1b	19	43,2	24,5 ± 11,0
pT2	8	18,2	26 ± 7,9
pT3	5	10,4	26,8 ± 8,7
pT4a	4	9,1	27,3 ± 7,8
pT4b	1	2,3	27

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng vi di căn hạch

Yếu tố nguy cơ		Vi di căn hạch		p
		Không (N=35) n (%)	Có (N=9) n (%)	
Độ mô học	Biệt hóa cao - vừa	19 (90,5)	2 (9,5)	p=0,137
	Kém biệt hóa	16 (69,6)	7 30,4)	
Xâm nhập bạch huyết	Có	8 (66,7)	4 (33,3)	p=0,227
	Không	27 (84,4)	5 (15,6)	
Xâm nhập thần kinh	Có	7 (63,6)	4 (36,4)	p=0,195
	Không	28 (84,8)	5 (15,2)	
Phân nhóm nguy cơ	Nguy cơ cao*	7 (53,8)	6 (46,2)	p=0,012
	Nhóm còn lại	28 (90,3)	3 (9,7)	

(*) Nhóm nguy cơ cao là nhóm có đồng thời 3 yếu tố: độ mô học kém biệt hóa, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu, chúng tôi quan sát hồi cứu 44 bệnh nhân được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn nạo vét hạch D2, sau mổ được đánh giá là N0 bằng phương pháp nhuộm HE thông thường và được xác định tình trạng vi di căn bằng nhuộm CK trên hóa mô miễn dịch. Độ tuổi trẻ nhất là 38 tuổi, lớn tuổi nhất là 80 tuổi, độ tuổi trung bình là 61,1±10,1 tuổi. Hầu hết bệnh nhân đều ở nhóm tuổi ≥40 tuổi chiếm 97,7%. trong đó tỷ lệ nam/nữ là 1,31.

Số hạch vét được trung bình là 25,3 ± 8,9, ít nhất là 6 hạch và nhiều nhất là 52 hạch. Với tỷ lệ số hạch vét dưới 16 hạch là 7/44 = 15,9 % và số hạch vét trên 16 hạch là 37/44=84,1%.

Trong tổng số 44 bệnh nhân nghiên cứu có 20,5% bệnh nhân được phát hiện có tình trạng vi di căn. Kết quả của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu về tình trạng vi di căn hạch phát hiện trên nhuộm hóa mô miễn dịch của tác giả Maehara (23,5%) Kashimura (23,4%) và Cao (21,3%) và thấp hơn kết quả nghiên cứu của Ru (33,3%), được mô tả ở Bảng 4.

Bảng 4. Một số nghiên cứu liên quan đến tình trạng vi di căn hạch dạ dày trên nhuộm CK

Năm	Nghiên cứu	Số bệnh nhân	Kết quả giải phẫu bệnh	Dấu ấn	Tỷ lệ
1996	Maehara và cs [6]	34	pT1N0	CK	23,5%
1999	Kashimura và cs [7]	47	pT1bN0	CK	23,4%
2012	Ru và cs [8]	45	pT1-4N0	CK	33,3%
2011	Cao và cs [9]	160	pT1	CK	21,3%

Sự khác biệt của nghiên cứu chúng tối so với nghiên cứu của Ru có thể liên quan đến tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn pT3-4 trong nghiên cứu của Ru là trên 50% còn ở nghiên cứu của chúng tôi là 22,7%. Trong 44 bệnh nhân nghiên cứu, có 77,3% bệnh nhân ở giai đoạn pT1-2N0M0 qua nhuộm HE, những bệnh nhân này không có chỉ định điều trị hóa trị bổ trợ. Tuy nhiên sau khi tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch CK có 7 bệnh nhân có vi di căn hạch. Những bệnh nhân này đã được điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật. Tỷ lệ chuyển đổi điều trị sang điều trị hóa trị bổ trợ là 20,6%. Tuy nhiên do số liệu còn hạn chế nên chúng tôi cũng chưa phân tích được sự khác biệt tỷ vi di căn hạch theo giai đoạn xâm lấn khối u. Cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để chứng minh giả thiết.

Khi tiến hành phân tích mối tương quan độc lập của các yếu tố như độ mô học, mức độ xâm lấn, tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh chúng tôi thu được các kết quả. Tỷ lệ vi di căn hạch ở nhóm có thể mô bệnh học biệt hóa cao - vừa là 9,5%, nhóm kém biệt hóa là 30,4% (p=0,137). Tỷ lệ vi di căn hạch ở nhóm xâm lấn mạch bạch huyết và xâm nhập thần kinh tương ứng là 33,3% và 36,4% với p=227 và p=0,195. Hay nói cách khác, thể mô bệnh học, xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh chưa cho thấy có mối tương quan độc lập với tỷ lệ vi di căn hạch giữa các nhóm.

Khi phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ với tình trạng vi di căn hạch như độ mô học, mức độ xâm lấn khối u, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết và xâm nhập thần kinh, chúng tôi ghi nhận tình trạng vi di căn hạch có mối tương quan với nhóm bệnh nhân nguy cơ cao (độ biệt hóa kém, có xâm nhập mạch máu, thần kinh). Tỷ lệ vi di căn hạch tương ứng ở nhóm nguy cơ cao là 53,8%, nhóm còn lại là 9,7% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,012. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Tian và cộng sự [10], tỷ lệ vi di căn hạch ở bệnh nhân có thể mô bệnh học biệt hóa tốt là 9,4% nhưng ở thể mô bệnh học kém biệt hóa là 90,6%. Tỷ lệ vi di căn ở nhóm thể mô bệnh học kém biệt hóa trong nghiên cứu của tác giả Titan cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 90,6% và 30,4%, sự khác biệt này có thể do nghiên cứ của Tian được thực hiện trên tất cả bệnh nhân ung thư dạ dày từ giai đoạn I đến giai đoạn III trong đó trên 70% bệnh nhân có giai đoạn hạch N1-3 trên nhuộm HE. Với các bằng chứng từ nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên thế giới, khẳng định vi di căn hạch có liên quan đến các yếu tố nguy cơ tiên lượng xấu bao gồm thể

mô bệnh học kém biệt hóa và xâm nhập bạch huyết, thần kinh. Việc xét nghiệm hóa mô miễn dịch để xác định vi di căn hạch là cần thiết để lựa chọn phương án điều trị bổ trợ với các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ cao.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 44 bệnh nhân ung thư dạ dày được xét nghiệm hóa mô miễn dịch, tỷ lệ vi di căn hạch ở các bệnh nhân ung thư dạ dày (pT1-4N0M0) được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 5/2022 đến tháng 5/2024 là 20,5%. Trong đó tỷ lệ vi di căn hạch ở nhóm pT1-2N0 là 20,6%, những bệnh nhân này đã chuyển đổi điều trị từ theo dõi sang điều trị hóa chất bổ trợ. Các yếu tố nguy cơ cao bao gồm độ mô bệnh học biệt hóa kém và xâm nhập bạch huyết - thần kinh cho thấy có tỷ lệ vi di căn hạch cao hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với p=0,012.

Tài liệu tham khảo

[1] H. Saito, Y. Fukumoto, T. Osaki, K. Fukuda, S. Tatebe, S. Tsujitani, M. Ikeguchi, Prognostic Significance of Level and Number of Lymph Node Metastases in Patients with Gastric Cancer. Ann Surg Oncol, Vol. 14, 2007, pp. 1688-693, http:// doi.org/10.1245/s10434-006-9314-3.

[2] M. S. A. Moundhri, B. A. Bahrani, I. A. Burney, V. Nirmala, A. A. Madhani, K. A. Mawaly, M. A. Nabhani, V. Thomas, S. S. Ganguly, C. S. Grant, The Prognostic Determinants of Gastric Cancer Treatment Outcome in Omani Arab Patients, Oncology, Vol. 70, No. 2, 2006, pp. 90-96, http://doi.org/ 10.1159/000092584

[3] E. Otsuji, Y. Kuriu, D. Ichikawa, K. Okamoto, A. Hagiwara, H. Yamagishi, Tumor Recurrence and Its Timing Following Curative Resection of Early Gastric Carcinoma, Anticancer Research, Vol. 23, No. 4, 2003, pp. 3499-3503.

[4] M. Ohgaki, T. Toshio, H. Akeo, J. Yamasaki, T. Togawa, Effect of Extensive Lymph Node Dissection on the Survival of Early Gastric Cancer. Hepatogastroenterology, Vol. 46, No. 27, 1999, pp. 2096-2099, https://doi.org/10.1055/s-2007-958714.

[5] Y. Zhou, G. J. Zhang, J. Wang, K. Y. Zheng, W. Fu, Current Status of Lymph Node Micrometastasis in Gastric Cancer. Oncotarget, Vol. 8, No. 31, 2017, pp. 51963-51969, https://doi.org/10.18632/oncotarget.17495.

[6] Y. Maehara, T. Oshiro, K. Endo, S. Oda, Y. Ichiyoshi, S. Kohnoe, K. Sugimachi, Clinical Significance of Occult Micrometastasis in Lymph Nodes from Patients with Early Gastric Cancer Who Died of Recurrence, Surgery, Vol. 119, No. 4, 1996, pp. 397-402, http://doi.org/ 10.1016/s0039-6060(96)80138-3.

[7] H. Kashimura, Y. Ajioka, H. Watanabe, K. Nishikura, T. Iiri, H. Asakura, Risk Factors for Nodal Micrometastasis of Submucosal Gastric Carcinoma: Assessment of Indications for Endoscopic Treatment, Gastric Cancer, Vol. 2, No. 1, 1999, pp. 33-39, http://doi.org/10.1007/s101200050018.

[8] Y. Ru, L. Zhang, Q. Chen, S. G. Gao, G. P. Wang, Z. F. Qu, T. Y. Shan, N. Qian, X. S. Feng, Detection and Clinical Significance of Lymph Node Micrometastasis in Gastric Cardia Adenocarcinoma, J Int Med Res, Vol. 40, No. 1, 2012, pp. 293-299, https://doi.org/10.1177/147323001204000129.

[9] L. Cao, X. Hu, Y. Zhang, G. Huang, Adverse Prognosis of Clustered-cell Versus Single-cell Micrometastases in pN0 Early Gastric Cancer, J Surg Oncol, Vol. 103, No. 1, 2011, pp. 53-56, https://doi.org/10.1002/jso.21755.

[10] Y. Tian, Y. Pang, P. G. Yang, H. H. Guo, Y. Liu, Z. Zhang et al., Clinical Implications of Micro Lymph Node Metastasis for Patients with Gastric Cancer, BMC Cancer, Vol. 23, No. 536, 2023, pp. 1-11, https://doi.org/10.1186/s12885-023-11023-w.